

## 09 Спектрофотометрический метод исследования устойчивости комплексов поздних лантаноидов

© Ц.Б. Сумянова, В.Р. Прижилевская, Н.Е. Борисова

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,  
119991 Москва, Россия  
e-mail: ts.sumyanova90@gmail.com

Поступило в Редакцию 16 декабря 2022 г.  
В окончательной редакции 16 декабря 2022 г.  
Принято к публикации 16 декабря 2022 г.

Представлены результаты исследования влияния центрального иона металла на устойчивость комплексов гадолиния и гольмия с диамидом 1,10'-фенантролин-2,9-дикарбоновой кислоты. Полученные значения констант устойчивости комплексов оказались на порядок ниже, чем известные ранее величины для комплексов этих элементов с диамидом 4,7-дихлор-1,10'-фенантролин-2,9-дикарбоновой кислоты.

**Ключевые слова:** спектрофотометрия, гадолиний, гольмий, контрастные вещества.

DOI: 10.21883/JTF.2023.04.55038.276-22

### Введение

Комплексы лантаноидов находят активное применение в медицине, особенно в диагностике и терапии рака. В качестве контрастного вещества при медицинской визуализации методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) используются препараты на основе комплексов гадолиния [1–4]. Также известно их бактерицидное действие [5].

Изотоп гольмия-166 излучает высокоэнергетические бета-частицы, которые используют для терапии, кроме этого парамагнитные эффекты и гамма-излучение одновременно можно применять для визуализации и контроля правильного размещения изотопа в месте опухоли [6], что позволяет использовать этот изотоп для тераностики — одновременной терапии и диагностики заболевания.

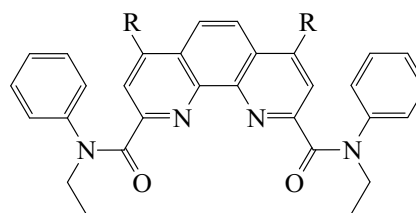
Одной из важных характеристик комплексов определяющих их потенциальное применение является константа их устойчивости в растворе, которая указывает на прочность возникающих молекул [7–9]. Одним из основных методов определения, которой является спектрофотометрическое титрование при условии поглощения лигандом или комплексом света в УФ или видимом диапазонах.

Настоящая работа посвящена установлению состава и устойчивости комплексов лантаноидов с диамидом 1,10'-фенантролин-2,9-дикарбоновой кислоты (Phen). Ранее нами был исследован диамид 4,7-дихлор-1,10'-фенантролин-2,9-дикарбоновой кислоты (Cl-Phen) [10]. Поскольку атом хлора является акцептором электронов, то предполагается, что прочность комплексов с лигандом Cl-Phen будет ниже, чем для незамещенного аналога (Phen).

### 1. Объекты и методы исследования

Структуры исследуемых соединений представлены на рис. 1 (синтез описан в работе [11]). При проведении титрования использовали ацетонитрил (HPLC–S Gradient Grade, Biosolve BV). Содержание воды в растворителе составляет  $40 \pm 5$  ppm, оно было определено по методу Карла Фишера (C20, кулонометрический титратор Фишера, Mettler Toledo). Флуориметрически чистые кристаллогидраты нитратов лантаноидов  $Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$  и  $Ho(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$  (ИРЕА). Измерение оптического поглощения проведено на спектрофотометре Hitachi U–1900 в диапазоне 200–500 nm с шагом 1 nm при  $25 \pm 0.5^\circ C$  в кварцевой спектрофотометрической кювете 10 mm (Hellma).

Для определения времени установления химического равновесия приготовлены растворы лиганда (Phen), соли нитратов гадолиния и гольмия. Оптическую плотность эквивалентной смеси растворов лиганда и нитрата лантаноида регистрировали в течение 15 min на длине волны поглощения комплекса (310 nm), используя в качестве раствора сравнения ацетонитрил. Время установления равновесия в системе определяется, как момент



**Рис. 1.** Структура 4,7-диR-N<sup>2</sup>,N<sup>9</sup>-диэтил-N<sup>2</sup>,N<sup>9</sup>-дифенил-1,10'-фенантролин-2,9-дикарбоксамид, где R=Phen, Cl-Phen.

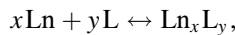
после которого не наблюдалось дальнейшее изменение оптической плотности.

Аналитическая длина волны поглощения комплекса ( $\lambda_{an}$ ) для определения его состава измерена по методу Фирордта, как

$$A_x - A_L = f(\lambda),$$

где  $A_x$  — оптическая плотность смеси растворов лиганда и металла (см. выше), а  $A_L$  — оптическая плотность раствора свободного лиганда. За  $\lambda_{an}$  принимали значение длины волны, соответствующее максимуму на построенной кривой  $f(\lambda)$ .

Для определения состава комплекса использован методом непрерывных изменений (метод изомолярных серий) [12–14]. Метод основан на определении отношения эквимольных растворов реагирующих веществ, отвечающего максимальному выходу образующегося комплексного соединения  $L_n x L_y$ . Если в результате реакции образуется только один комплекс, то кривая зависимости выхода комплекса от состава характеризуется экстремальной точкой, причем только одной. Такая точка отвечает максимально возможной концентрации комплекса  $L_n x L_y$ , образующегося по реакции:



а ее положение однозначно связано со стехиометрическими коэффициентами  $x$  и  $y$ :

$$X = \frac{c_L}{c_L + c_{Ln}} = \frac{x}{x + y},$$

где  $c_{Ln}$  и  $c_L$  — начальные концентрации компонентов.

Для этого строили график зависимости  $\Delta A = A_{\Sigma} - A_L$  от соотношения концентрации на длине волны  $\lambda_{an}$  и определяли положение максимума на кривой:  $\Delta A = f\left(\frac{c_L}{c_L + c_{Ln}}\right)$ .

Для определения константы равновесия реакции комплексообразования в кювету помещали раствор лиганда ( $2 \cdot 10^{-5}$  М), затем к нему прибавляли аликвоты раствора нитрата металла ( $2 \cdot 10^{-3}$  М) в растворе лиганда. Спектры поглощения регистрировали после каждого прибавления раствора нитрата лантаноида до достижения избытка соли металла в 2 эквивалента.

На основании уравнений материального баланса, закона Бугера–Ламбера–Бера и закона аддитивности оптических плотностей выведены уравнения для расчета равновесных концентраций комплекса, лиганда и металла (заряд иона металла опущен для удобства) ( $l = 10$  мм):

Уравнения материального баланса:

$$c_L = [L] + [LnL],$$

$$c_{Ln} = [Ln] + [LnL],$$

$$A = A_L + A_{ThL} = \varepsilon_L l [L] + \varepsilon_{ThL} l [ThL],$$

$$[L] = c_L - [LnL],$$

$$A = \varepsilon_L l (c_L - [LnL]) + \varepsilon_{Ln} l [LnL],$$

$$A - \varepsilon_L l c_L = [LnL] l (\varepsilon_{LnL} - \varepsilon_L),$$

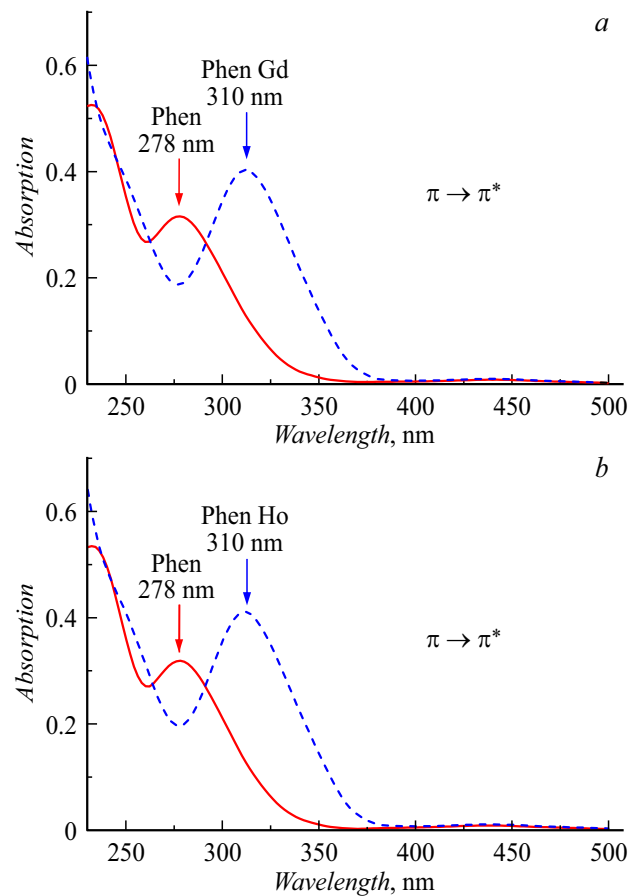
$$[LnL] = \frac{A - \varepsilon_L l c_L}{l (\varepsilon_{LnL} - \varepsilon_L)},$$

$$[L] = c_L - [LnL],$$

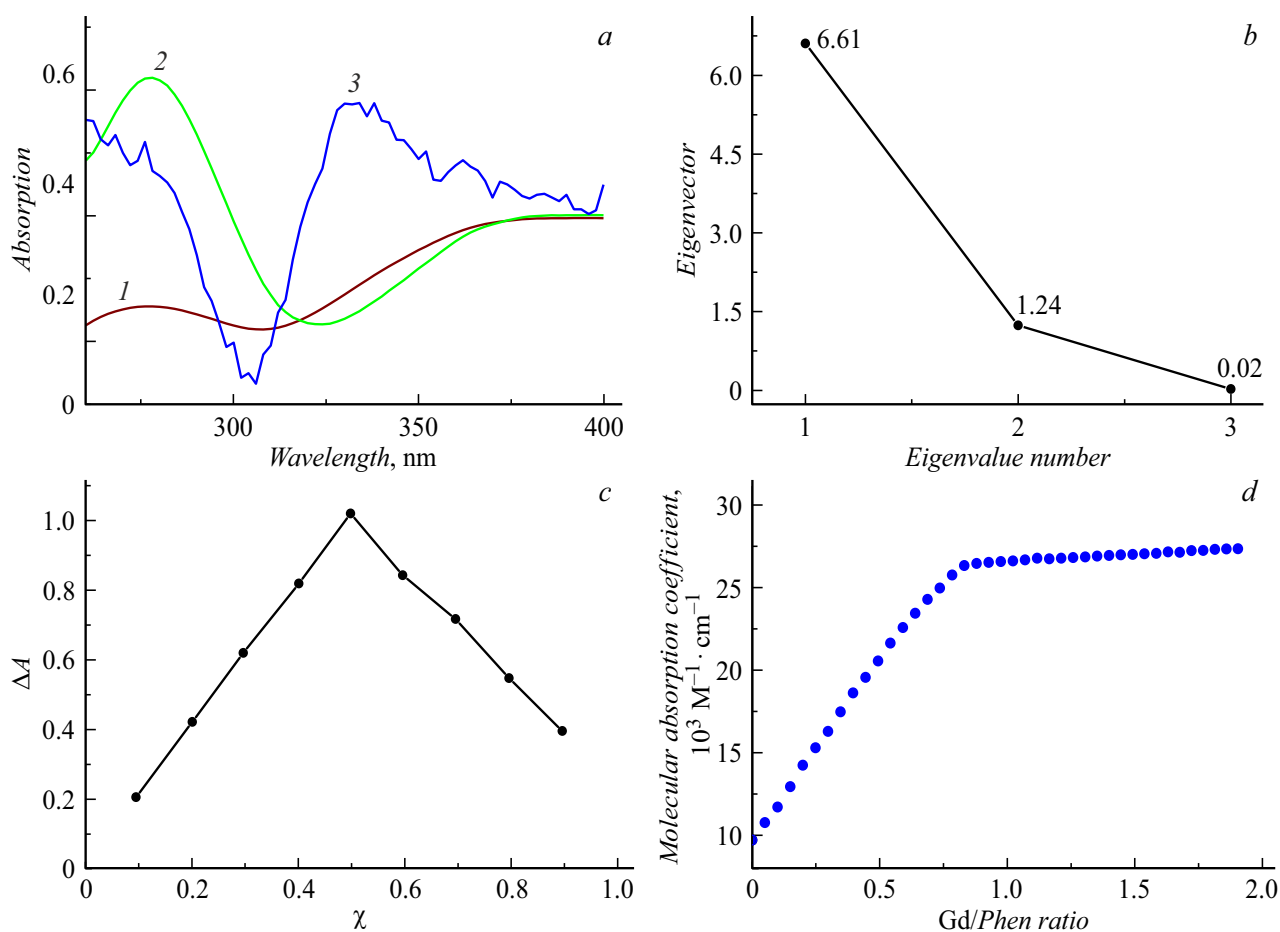
$$[Ln] = c_{Ln} - [LnL],$$

где  $c_L$  — общая концентрация лиганда,  $c_{Ln}$  — общая концентрация металла в растворе,  $\varepsilon_L$  и  $\varepsilon_{LnL}$  — молярные коэффициенты поглощения лиганда и комплекса соответственно,  $A$  — оптическая плотность раствора.

Константа равновесия  $K$  рассчитана по уравнению:  $K = [LnL][L]^{-1}[Ln]^{-1}$ . Полученные спектрофотометрические данные обработаны с использованием программы НурСпекс2014 [15]. В данной программе учитываются присутствующие реагенты и константы равновесия  $nk$ . Целевая функция дается в матричной записи как:  $U = r^T W r$ , где  $r$  является вектором остатков,  $r = (y^{obtained} - y^{calculated})$ ,  $y$  представляют собой матрицы оптической плотности и  $W$  представляет собой матрицу весов. Для минимизации целевой функции использован метод Гаусса–Ньютона–Марквардта, обобщенный системой уравнений  $(J^T W J + \lambda D) \Delta p = J^T W r$ , где



**Рис. 2.** Изменение спектров поглощения растворов при образовании комплекса, где сплошной линией обозначен раствор лиганда, а штриховой линией — добавленный избыток соли нитрата металла, *a* — образование комплекса гадолиния с лигандом, *b* — образование комплекса гольмия с лигандом.



**Рис. 3.** Установление состава комплекса фенантролинового лиганда с нитратом гадолиния методами: факторного анализа, где *a* — собственные векторы и *b* — собственные значения, *c* — изомольных серии, *d* — кривой титрования.

*J* является якобианом и  $\Delta r$  является вектором сдвигов, которые будут применены к параметрам. *D* принимается равным диагональным элементам  $J^T W r$  и  $\lambda$  является параметром Марквардта. Элементы якобиана получаются из уравнений закона Бугера–Ламбера–Бера:

$$A_\lambda = l \sum_{j=1,na} \epsilon_{i,j} c_j,$$

$$\frac{\partial A_\lambda}{\partial x} = l \sum_j \epsilon_{\lambda,j} \frac{\partial c_j}{\partial x},$$

$$\begin{matrix} 0 \dots 0 & 0 \dots 0 & 0 \dots 0 \\ \frac{\partial A_1}{\partial \epsilon_{1,1}} \dots \frac{\partial A_1}{\partial \epsilon_{1,na}} & 0 \dots 0 & 0 \dots 0 \\ 0 \dots 0 & \frac{\partial A_2}{\partial \epsilon_{2,1}} \dots \frac{\partial A_2}{\partial \epsilon_{2,na}} & \frac{\partial A_2}{\partial \epsilon_{2,na}} \dots 0 \\ \vdots \dots \vdots & \vdots \dots \vdots & \vdots \dots \vdots \\ 0 \dots 0 & 0 \dots 0 & 0 \dots \frac{\partial A_n}{\partial \epsilon_{n,1}} \end{matrix}$$

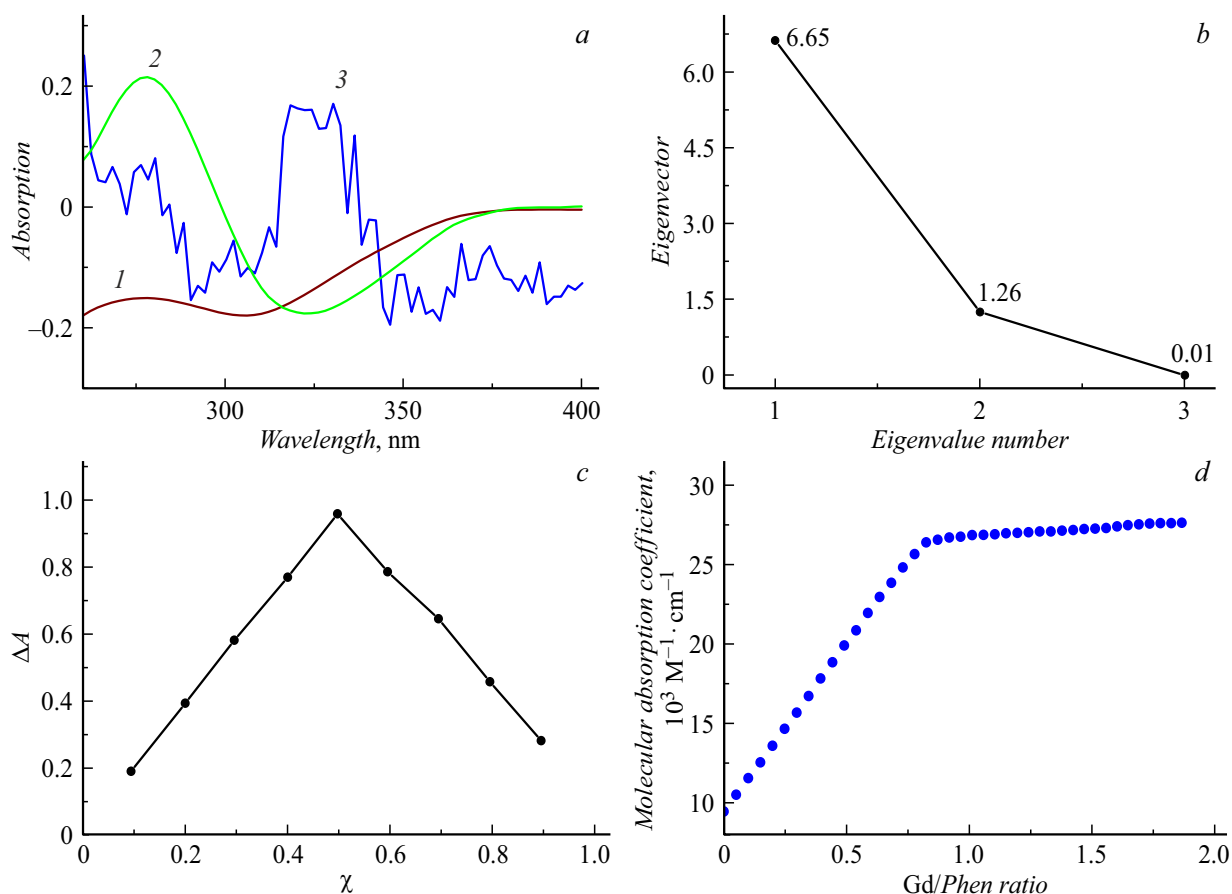
Кроме того, на систему распространяется ограничение на то, что выполняются уравнения материального баланса:

$$T_{Ln} = [Ln] + \sum_{k=1,nk} p_k \beta_k [Ln]^{p_k} [L]^{q_k} [LnL]^{r_k}$$

$$= [Ln] + \sum p_k c_k.$$

Это уравнение для нитрата лантаноида Ln, аналогичные уравнения составляют для L и LnL. Причем общая концентрация TLn получается, исходя из начального количества вещества  $n_{Ln}$ ,

В программе НурСпекс2014 [15] реализована возможность проведения факторного анализа матрицы экспериментальных значений оптических плотностей, позволяющая установить число независимых поглощающих компонентов в растворе [16]. Поскольку каждый поглощающий компонент раствора имеет „единичный спектр“, который представляет собой спектр для единичной концентрации и единичной длины оптического пути, и этот спектр вносит вклад в измеренный спектр пропорционально концентрации этого компонента. Собственные векторы представляют собой линейные комбинации единичных спектров таких компонентов, но, к сожалению, коэффициенты линейных комбинаций неизвестны, поэтому собственные векторы, строго говоря, не являются спектрами поглощения компонентов. При этом количество ненулевых собственных значений будет равно количеству независимых поглощающих компонентов химической системы.



**Рис. 4.** Установление состава комплекса фенантролинового лиганда с нитратом гольмия методами: факторного анализа, где *a* — собственные векторы и *b* — собственные значения, *c* — изомолярных серии, *d* — кривой титрования.

## 2. Экспериментальные результаты

### 2.1. Спектры поглощения

Спектры поглощения растворов лиганда и его комплексов с гадолинием и гольмием представлены на рис. 2. Растворы лиганда и его комплексов с нитратами лантаноидов поглощают свет в ультрафиолетовом диапазоне. На спектре поглощения лиганда наблюдается максимум на длине волны 278 nm, отвечающие переходам  $\pi \rightarrow n$  пиридиновых колец. Добавление соли нитрата лантаноида к лиганду приводит к батохромному сдвигу этой полосы на 32 nm вне зависимости от ионного радиуса лантаноида. При проведении кинетического эксперимента на длине волны 310 nm установлено, что реакция комплексообразования протекает быстро, и поглощение стабилизируется в течение 2–4 с независимо от исследуемой соли нитрата металла.

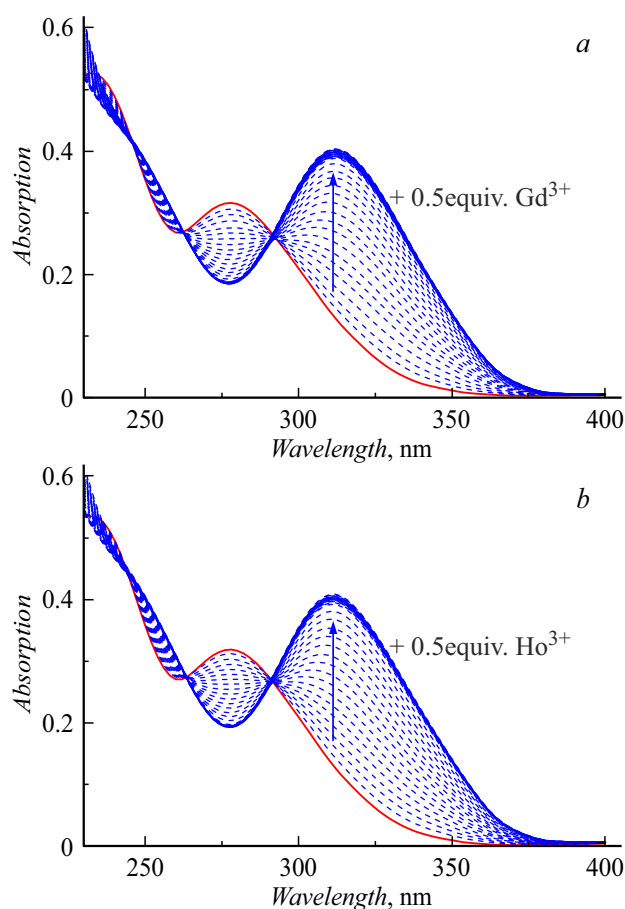
### 2.2. Состав комплекса в растворе

Состав равновесного раствора изучен с помощью метода изомолярных серии, титриметрического метода и факторного анализа. Анализ матрицы оптических плотностей для каждой из исследуемых систем показал, что

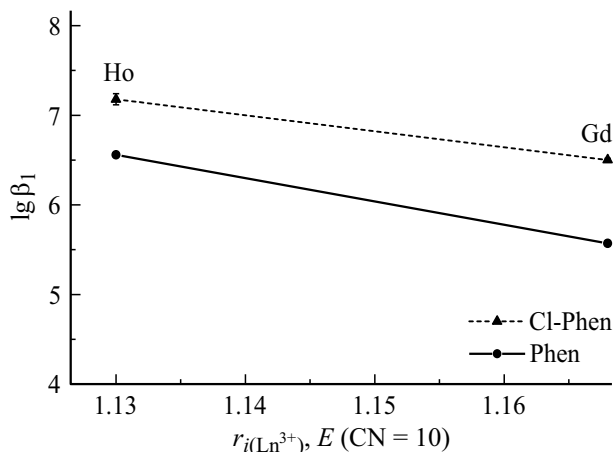
в растворе в обоих случаях присутствует только по три независимых поглощающих компонента, соответствующих свободному лиганду, свободному металлу и их комплексу (рис. 3, *a, b*; 4, *a, b*). Следовательно, в растворе образуется только одна комплексная частица. Методом изомолярных серий изучен состав образующихся комплексов (рис. 3, *c*, 4, *c*), который показал, что для двух ионов состав комплексов одинаков и соответствует соотношению лантаноид — лиганд 1 : 1. Это дополнительно подтверждается титриметрическим методом (рис. 3, *d*, 4, *d*), на кривых наблюдается резкий перегиб на одном эквиваленте добавленной соли металла.

### 2.3. Устойчивость комплексов

Константы устойчивости комплексов солей нитратов гадолиния и гольмия с лигандом (Phen) определены с помощью спектрофотометрического титрования (рис. 5) и обработаны с помощью программы NupSpec2014 [15]. На рис. 6 представлены рассчитанные константы устойчивости комплексов в сравнении с ранее определенными константами для хлор-содержащего лиганда (Cl-Phen). Для этих двух лигандов наблюдается увеличение константы устойчивости комплексов с уменьшением



**Рис. 5.** Спектрофотометрические данные, где к незамещенному 1,10'-фенантролин-карбоксамидом добавлено по 0.5 эквивалентов металла, и титрование проведено до 2 эквивалентов; *a* — гадолиния (III) и *b* — ион гольмия (III).



**Рис. 6.** Зависимость константы устойчивости комплексов от ионного радиуса металла.

ионного радиуса лантаноида. Вопреки нашим ожиданиям константы устойчивости комплексов лантаноидов с незамещенным лигандом (Phen) ниже по сравнению с

хлор-содержащим лигандом (Cl-Phen) вне зависимости от ионного радиуса металла.

## Заключение

Максимум спектров поглощения комплексов лантаноидов с незамещенным лигандом (Phen) не зависит от ионного радиуса металла. Установлено, что введение двух акцепторных атомов хлора в положения 4 и 7 незамещенного фенантролина приводит к увеличению устойчивости комплексов.

## Финансирование работы

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 21-73-20138.

## Благодарности

Авторы выражают благодарность Панькову Р.О. за синтез исследуемых веществ.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## Список литературы

- [1] H.U. Rashid, M.A.U. Martines, J. Jorge, P.M. de Moraes, H.U. Rehman. *Bioorgan. Med. Chem.*, **4**, 5663 (2016). DOI: 10.1016/j.bmc.2016.09.069
- [2] G. Bombieri, R. Artali, S.A. Mason, G.J. McIntyre, A. Mortillaro, S. Aime. *Inorg. Chim. Acta*, **470**, 433 (2018). DOI: 10.1016/j.ica.2017.09.021
- [3] A. Babič, V. Vorobiev, C. Xayaphoummine, G. Lapiorey, A.S. Chauvin, L. Helm, E. Allémann. *Chem. Eur. J.*, **24**, 1348 (2018). DOI: 10.1002/chem.201703962
- [4] B. Phukan, C. Mukherjee, R. Varshney. *Dalton Trans.*, **47**, 135 (2018). DOI: 10.1039/C7DT04150K
- [5] L. Logu, K.R. Kamatchi, H. Rajmohan, S. Monohr, R. Gurusamy, E. Deivanayagam. *Appl. Organometal. Chem.*, **29**, 90 (2015). DOI: 10.1002/aoc.3250
- [6] N.J.M. Klaassen, M.J. Arntz, A.G. Arranja, J. Roosen, J.F.W. Nijssen. *EJNMMI Radiopharm. Chem.*, **4**, 19 (2019). DOI: 10.1186/s41181-019-0066-3
- [7] М.И. Булатов, И.П. Калинин. *Практическое руководство по фотоколориметрическим и спектрофотометрическим методам анализа* (Химия, Л., 1986)
- [8] Г.Л. Шлефер. *Комплексообразование в растворах. Методы определения состава и констант устойчивости в растворах* (Химия, Л., 1964)
- [9] Ф. Россотти, Х. Россотти. *Определение констант устойчивости и других констант равновесия в растворах* (Мир, М., 1965)
- [10] Ts. Sumyanova, N. Borisova, A. Petukhova, A. Kirsanova. *Proc. SPIE*, **12193**, 121930S-1 (2022). DOI: 10.1117/12.2623658

- [11] N.E. Borisova, A.A. Kostin, M.D. Reshetova, K.A. Lyssenko, E.V. Belova, B.F. Myasoedov. *Inorg. Chim. Acta*, **478**, 148 (2018). DOI: 10.1016/j.ica.2018.03.042
- [12] I. Ostromisslensky. *Mitteilungen Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **44**, 268 (1911). DOI: 10.1002/cber.19110440141
- [13] R.B. Denison. *Trans. Faraday Soc.*, **8**, 20 (1912). DOI: 10.1039/TF9120800020
- [14] K.A. Connors. *Binding Constants: The Measurement of Molecular Complex Stability* (Wiley, NY., 1987)
- [15] P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca. *Talanta*, **43**, 1739 (1996). DOI: 10.1016/0039-9140(96)01958-3
- [16] R. Tauler, A. Smilde, B. Kowalski. *J. Chemom.*, **9**, 31 (1995). DOI: 10.1002/cem.1180090105